

Tablet for immediate and sustained drug release, having immediate release layer sustained release layer containing polymer matrix

Patent number: FR2772615

Publication date: 1999-06-25

Inventor: SASLAWSKI OLIVIER; ORLANDO LAURENCE

Applicant: LIPHA (FR)

Classification:

- International: A61K9/24; A61K31/505

- European: A61K31/519; A61K9/20K4B

Application number: FR19970016402 19971223

Priority number(s): FR19970016402 19971223

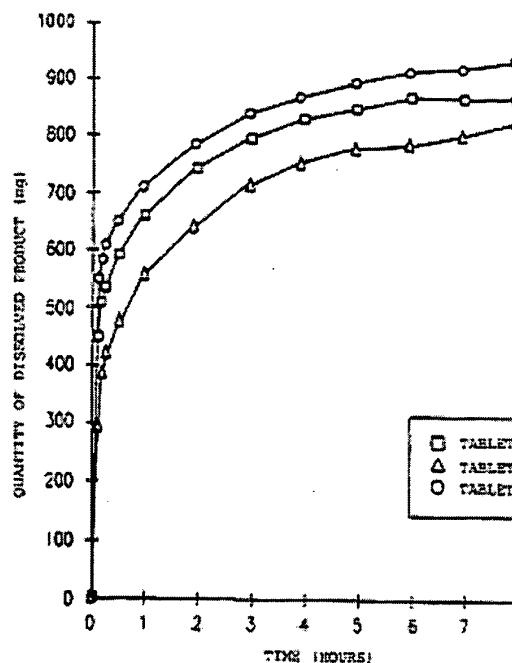
Also published as:

 WO9933448
 EP1041972
 US6372255
 EP1041972
 SK283236B

more >>

Abstract of FR2772615

A multilayer tablet for both immediate and sustained release of a drug (A), comprises: (1) a first external, immediate release layer of a mixture of (A) and excipients; and (2) a second layer, in contact with (i), of an inert, non-biodegradable porous polymer matrix in which (A) (preferably the same as that in (i)) is dispersed.





(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :

2 772 615

(21) (à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national :

97 16402

(51) Int Cl⁶ : A 61 K 9/24, A 61 K 31/505

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 23.12.97.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : LIPHA LYONNAISE INDUSTRIELLE
PHARMACEUTIQUE Société anonyme — FR.

(43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 25.06.99 Bulletin 99/25.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(72) Inventeur(s) : SASLAWSKI OLIVIER et ORLANDO
LAURENCE.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : CABINET LAVOIX.

(54) COMPRIME MULTICOUCHE POUR LA LIBERATION INSTANTANEE PUIS PROLONGEE DE SUBSTANCES
ACTIVES.

(57) L'invention concerne un comprimé multicouche pour
la libération instantanée puis prolongée de substances acti-
ves comprenant au moins deux couches superposées, ca-
ractérisé en ce que:

- une première couche, externe, est composée d'un mé-
lange d'excipients et d'une première substance active, ladite
première couche permettant une libération immédiate de
ladite première substance active;
- une seconde couche, disposée au contact de ladite
première couche, est constituée d'une matrice polymérique
poruse inerte, non biodégradable, dans laquelle est disper-
sée une seconde substance active.

FR 2 772 615 - A1



L'invention concerne des formes galéniques solides de type comprimé à libération contrôlée pour la libération instantanée puis prolongée d'une ou plusieurs substances actives.

L'intérêt de telles formes galéniques est incontestable. La libération immédiate d'une substance active assure sa biodisponibilité quasi-instantanée, ce qui est particulièrement souhaitable dans le cas de patients atteints d'affections aiguës.

Toutefois, dans le cas de substances actives présentant une courte demi-vie, l'activité thérapeutique n'est que temporaire. Or, un apport continu et régulier de principe actif est souvent nécessaire en vue d'une thérapie efficace. A cette fin, de nombreux systèmes à libération immédiate et prolongée ont été mis au point.

On se rapportera par exemple aux demandes et brevets suivants de l'état de la technique : WO 96/03111, US 4 990 335, EP 352 190, BE 905 15 282, EP 106 443, EP 36 350, EP 615 444 et EP 220 670.

Toutefois, dans les systèmes de l'art antérieur, la cinétique de libération du principe actif dépend de facteurs multiples, tels que l'activité enzymatique et les conditions de pH lesquelles varient sensiblement d'un individu à l'autre et pour un même individu, suivant qu'il est à jeun ou non. De plus, les conditions de pH varient, tout au long du tractus gastrointestinal. Ainsi, il est difficile de prévoir *in vivo*, avec précision, le profil de libération d'une substance donnée après administration des systèmes à libération instantanée et prolongée de l'art antérieur.

La présente invention vise à résoudre ce problème en fournissant des comprimés conservant leurs caractéristiques de libération des substances actives, et ceci quelles que soient les conditions d'administration *in vivo*.

Les comprimés de l'invention assurent une excellente reproductibilité des résultats, tout en permettant une maîtrise accrue des vitesses de libération lors de la phase de libération prolongée du principe actif. En utilisant les comprimés de l'invention, il devient possible d'optimiser la mise à disposition des principes actifs dans l'organisme en tenant compte à la fois de la tolérance

du sujet pour le principe actif et des profils pharmacocinétique et métabolique du principe actif.

Les comprimés de l'invention sont par ailleurs avantageux du point de vue de la formulation des principes actifs puisqu'un choix judicieux des 5 excipients conduit à des comprimés fortement concentrés en principes actifs.

Ainsi, il est possible de réaliser des comprimés très fortement dosés présentant une taille acceptable pour l'administration orale.

Plus précisément l'invention concerne des comprimés multicouches pour la libération instantanée puis prolongée de substances actives comprenant 10 au moins deux couches superposées, caractérisées en ce que :

- une première couche, externe, est composée d'un mélange d'excipients et d'une première substance active, ladite première couche permettant une libération immédiate de ladite première substance active ;

15 - une seconde couche, disposée au contact de ladite première couche, est constituée d'une matrice polymérique poreuse inerte, non biodégradable, dans laquelle est dispersée une seconde substance active.

La seconde couche qui est disposée au contact de la première couche, est soit complètement enveloppée par la première couche, soit seulement partiellement recouverte par celle-ci.

20 Dans le premier cas, les deux couches sont concentriques.

Dans le deuxième cas, seule l'une des faces de la seconde couche est au contact de la première couche : dans la suite, ce type de comprimés est désigné "à couches parallèles" et la forme du comprimé peut être quelconque et notamment ovoïdale. Il doit être entendu que dans ce cas de figure, les deux 25 couches présentent une face externe, leur autre face étant au contact l'une de l'autre.

Les comprimés de l'invention sont de préférence bicouches. Cependant, l'invention englobe également les comprimés multicouches, dès lors qu'ils comprennent l'association des première et seconde couches définies ci- 30 dessus. *

Pour certains principes actifs, des problèmes de stabilité du principe

actif inclus dans la matrice à libération prolongée peuvent se poser. Dans ce cas, il est intéressant d'opter pour la préparation de comprimés à couches concentriques.

La cinétique de libération du principe actif dépend dans chaque cas 5 de la composition exacte de la couche considérée. C'est en adaptant la nature et la quantité des excipients constituant les deux couches que l'on peut moduler la cinétique de libération.

Une caractéristique de la première couche est qu'elle se désintègre rapidement sur le site d'administration. A contrario, la seconde couche n'est pas 10 biodégradable. Sa matrice est inerte en ce sens qu'elle ne réagit pas avec le milieu environnant. La matrice de la seconde couche garde son intégrité physique et chimique tout au long de la libération prolongée du principe actif, et ceci quelles que soient les variations de pH.

Dans la mesure où la première couche se désagrège 15 instantanément au contact d'un milieu aqueux tel qu'un milieu physiologique, on comprend facilement que la libération de la première substance active soit immédiate.

Dans le cas de la seconde couche et dans la mesure où la matrice 20 la constituant est inerte (elle ne s'érode pas, ni ne gonfle en milieu aqueux), la libération de la seconde substance active procède par lixiviation et diffusion. Le milieu aqueux environnant pénètre peu à peu dans la matrice poreuse inerte, puis, progressivement, ce milieu aqueux dissout la substance active dispersée dans la matrice inerte. Le mécanisme de diffusion étant par essence lent, on comprend que la libération du principe actif soit prolongée dans ce cas.

25 Alors que le mécanisme de désintégration de la première couche ne dépend pas, ou peu, de la nature de la substance active, il est clair que le caractère plus ou moins hydrophile de la substance active de la seconde couche peut influer sur la cinétique de lixiviation/diffusion.

30 Cependant, l'invention n'est pas limitée quant à la nature des substances actives. Chaque couche peut contenir un principe actif différent.

Néanmoins, selon un mode particulier de l'invention, les première et

seconde couches comprennent la même substance active.

Les substances actives peuvent être notamment choisies dans l'un quelconque des groupes suivants (pour désigner les substances actives, les dénominations communes internationales ont été adoptées) :

- 5 - les médicaments actifs dans l'asthme tels que la 2-éthoxyméthyl-4(3H)ptéridinone et les bronchodilatateurs tels que théophylline, et/ou certains antiinflammatoires ou antihistaminiques du type kétotifène;
- les médicaments actifs dans le traitement du diabète et de ses complications associées de type neurologique, néphrologique, oculaire, vasculaire. A titre 10 d'exemple, on peut citer la metformine, les hypolipidémiants tels que le fénofibrate ou la pravastatine et les anti athéromateux en général;
- les médicaments actifs dans le traitement de l'alcoolisme tels que l'acamprosate;
- les analgésiques périphériques, par exemple les dérivés du para-aminophénol 15 tels que le paracétamol, les dérivés salicylés tels que l'aspirine, le diflunisal, les dérivés de l'acide propionique tels que l'ibuprofène, le fénoprofène, le kétoprofène, les dérivés de l'aminouinoléine tels que la floctafénine, les dérivés de la pyrazolone tels que la noramidopyrine;
- les analgésiques centraux tels que le dextropoxyphène, la codéine, la 20 morphine, la péthidine, le dextromoramide, le buprénorphiné, la nalbuphine, la pentazocine;
- les antispasmodiques tel que le tiemonium, la difémérine, le phloroglucinol, la trimébutine, le pinavérium, le prifinium;
- les antiinflammatoires non stéroïdiens et, par exemple :
- 25 . les dérivés arylpropioniques tels que le kétoprofène, l'ibuprofène, le naproxène, le flurbiprofène, l'alminoprofène, l'acide tiaprofénique,
- . les dérivés arylacétiques tels que le diclofénac, le fentiazac,
- . les dérivés arylcarboxyliques tels que le fenbufène et l'etadolac,
- . les dérivés anthraniliques ou fénamates tels que l'acide niflumique et l'acide 30 méfénamiique,
- . les dérivés indoliques tels que l'indométacine et l'oxamétacine,

- .. les oxicams tels que le piroxicam, le ténoxicam,
- .. les dérivés pyrazolés tels que la phénylbutazone,
- .. les dérivés indéniques tels que le sulindac;
- les antiinflammatoires stéroïdiens tels que les corticoïdes du type de la
- 5 prednisone, de la prednisolone, et de la méthylprednisolone;
- les antibiotiques de type béta-lactamines tels que les pénicillines,
- de type céphalosporines tels que le cefuroxime axétile,
- de type inhibiteurs des béta-lactamases tels que l'acide clavulanique,
- de type aminosides ou aminoglycosides tels que la néomycine,
- 10 de type macrolides tels que la spiramycine, l'érythromycine,
- de type tétracyclines tels que la minocycline et la doxycycline,
- de type sulfamides tels que le sulfadiazine,
- de type quinolones tels que la pefloxacine;
- les antituberculeux tels que l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol, le
- 15 pyrazinamide;
- les antifongiques polyéniques tels que l'amphotéricine B, la nystatine,
- les antifongiques imidazolés tels que le miconazole, le kéroconazole, le
- fluconazole, la flucytosine, la griséofulvine;
- les antiviraux de type zidovudine, aciclovir, adamantane tels que la rimantadine,
- 20 l'amantadine, et la moroxydine;
- les béta-bloquants tels que l'acébutolol, le celiprolol, l'aténolol, le bétaxolol, le
- metoprolol, le bisoprolol, le propranolol, le nadolol, le timolol, le tertatolol, le
- sotalol, le pindolol, le penbutolol, le cartéolol, l'oxyprénolol, le labétalol;
- les dérivés nitrés tels que l'isosorbide dinitrate, l'isosorbide mononitrate, le
- 25 pentaérythrityle tétranitrate, l'érythrityle tétranitrate;
- les antiangoreux de type sydnonimines tels que la molsidomine et la
- linsidomine,
- les tonicardiaques tels que l'orciprénaline, ou bien de type digitaliques tels que
- la digoxine, la digitoxine,
- 30 - les diurétiques tels que le furosémide, le bumétanide, le clopamide, de type
- thiazidiques tels que l'hydrochlorothiazide, le xipamide, de type acide tiénilique,

l'indapamide, la cicletanine, la spironolactone, la canrénone, l'amiloride, le triamtérène;

- les inhibiteurs des enzymes de conversion tels que le captopril, l'enalapril, le lisinopril, le périndopril, le quinalapril, le ramipril, le bénazépril;

5 - les inhibiteurs calciques tels que la nifédipine, la nicardipine, la nitrendipine, le diltiazem, le vérapamil, le bépridil;

- les antihypertenseurs tels que la rilménidine, la clonidine, le méthyldopa, la dihydralazine, la prasozine, l'uradipil, le minoxidil;
- les antiarythmiques tels que la quinidine, le disopyramide, la cibenzoline, la 10 propafénone, le flécaïnide, l'aprindine, le nadoxolol, la mexilétine, le brétylium, l'amiodarone;
- les antiischémiques tels que le naftidrofuryl, la trimétazidine, la pentoxyfilline, la nicergoline, le buflomédil, la dihydroergotoxine, la dihydroergocristine, la dihydroergocryptine, la moxisylyte, la raubasine, la vincamine, la papavérine,

15 l'acide nicotinique;

- les veinotoniques tels que la vitamine P;
- les correcteurs des hypotensions tels que l'heptaminol;
- les hormones telles que les hormones thyroïdiennes du type de la lévothyroxine sodique;

20 - les médicaments stimulant la motricité gastroduodénale tels que le cisapride, la dompéridone;

- les antiémétiques tels que le métoclopramide, la métropimazine, l'aliprazide, l'odansétron, la scopolamine;
- les antiulcériques tels que la ranitidine, la famotidine, la nizatidine, la cimétidine,

25 l'oméprazole, de type prostaglandines antiulcériques telles que le misoprostol, le sucralfate, l'hydroxyde d'aluminium;

- les antidiarrhéiques tels que le lopéramide, le diphenoxylate, les médicaments favorisant la flore bactérienne et ceux favorisant la flore levurique;
- les ~~antiseptiques~~ intestinaux tels que le nitrofurane;

30 - les contraceptifs tels que les oestroprogesteratifs;

- les antianémiques tels que le fer;

- les antihistaminiques tels que la phénothiazine;
- les vitamines telles que la thiamine, la nicotinamide, la pyridoxine, la biotine, l'acide ascorbique, la cyanocobalamine, le rétinol, colecalciférol;
- les antiépileptiques tels que l'acide valproïque, la phénytoïne, la carbamazépine, l'ethosuximide, le progabide, la vigabatrin;
- les anti-migraineux tels que l'oxétorone, l'indoramine, l'ergotamine, les dérivés de l'ergot de seigle tels que la dihydroergotamine, le méthysergide, les dérivés tricycliques tels que le pizotifène;
- les anticoagulants tels que les antivitamines K;
- les antiparkinsoniens tels que le levodopa, la sélégiline, le lisuride, la bromocriptine, le bipéridène, l'orphénadrine, la procyclidine, la tropatépine, la scopolamine;
- les anxiolytiques dérivés des benzodiazépines tels que le clotiazepam, le tofisopam, l'oxazépam, l'alprazolam, le lorazepam, le bromazepam, le prazepam, le buspirone, l'alpidem, l'hydroxyzine, le méprobamate, le fébarbamate;
- les antidépresseurs tels que la quinupramine, la désipramine, l'imipramine, la clomipramine, l'amitriptyline, la viloxazine, l'amineptine, la fluvoxamine, la fluoxétine, la tianeptine, l'oxaflozane, la maprotiline, la miansérine, la trazodone, la médifoxamine, la toloxatone, les IMAO;
- les hypnotiques tels que la zopiclone, le zolpidém, et les dérivés des benzodiazépines tels que le flunitrazepam, le nitrazepam, le triazolam, les dérivés des phénotiazines tels que la niaprazine, la doxylamine, les dérivés des barbituriques tels que le butobarbital, l'amobarbital, le phénobarbital;
- les normothymiques tels que le lithium, le valpromide;
- les neuroleptiques tels que le thioxanthène, le pimozide, la loxapine, la carpipramine, les dérivés des phénothiazines tels que la chlorpromazine, la thioridazine, la fluphénazine, les dérivés des butyrophénones tels que l'halopéridol, le penfluridol, la pipampérone, le benpéridol, les dérivés des benzamides tels que le sulpiride, l'amisulpiride, le tiapride, le sultopride;
- les antimétabolites tels que le méthotrexate, la mercaptourine, le fluorouracile, la cytarabine, l'hydroxo-urée, l'asparaginase;

- les agents alkylants tels que le busulfan, le pipobroman, la procarbazine, les dérivés des moutardes azotées tels que le chlorambucil, le cyclophosphamide, l'estramustine, le melphalan, la lomustine, la fotémustine;
- les stéroïdes anticancéreux tels que la méthoxyprogesterone, la gestonorone,
- 5 la norethistérone, le diéthylstilbestrol, le diénestrol;
- et plus généralement les peptides présentant une activité thérapeutique.

Un sel pharmaceutiquement acceptable de l'un quelconque des principes actifs salifiables énumérés ci-dessus peut également être sélectionné à titre de principe actif.

10 La teneur en principe actif de la première couche sera fixée en fonction de la pathologie à traiter.

Cette teneur peut être élevée, la substance active pouvant représenter jusqu'à 99,0 % du poids total de la première couche, et par exemple de 1 à 99,0% en poids, préféablement de 85 à 95 % du poids total de la 15 première couche.

La seconde couche peut contenir jusqu'à 98,5 % en poids de principe actif, par exemple de 1 à 95 % en poids, mieux encore de 60 à 80%.

De nombreuses compositions à libération immédiate sont connues dans la technique et l'homme du métier pourra s'en inspirer librement pour 20 l'élaboration de la première couche.

L'homme du métier choisira notamment les constituants de la première couche de façon à assurer une désagrégation rapide de celle-ci au contact de l'eau ou d'un liquide physiologique.

Il est notamment connu d'incorporer à ce type de couche un agent 25 de délitement ou désintégrant dont le rôle est de provoquer la désagrégation du comprimé en présence d'eau ou des liquides physiologiques.

Ces agents désintégrants sont normalement compris dans ladite couche à raison de 0 à 15 % en poids, de préférence de 2 à 5 % en poids. Des 30 exemples de tels agents désintégrants sont : l'acide alginique, la carboxyméthylcellulose calcique, la carboxyméthylcellulose sodique, la silice colloïdale anhydre, la croscarmellose sodique, la crospovidone, la gomme guar,

le silicate de magnésium et d'aluminium, la méthylcellulose, la cellulose microcristalline, le polacrilin potassique, la cellulose, l'amidon pré-gélatinisé, l'alginate de sodium, le glycolate sodique d'amidon, l'amidon et les mélanges effervescents connus dans la technique pour leur action désintégrante.

5 Les mélanges effervescents font partie des substances capables de provoquer rapidement la désintégration de la première couche, surtout lorsque celle-ci vient au contact des acides gastriques. Ces mélanges contiennent généralement des carbonates ou bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou du carbonate de glycine sodique.

10 D'autres additifs peuvent être incorporés dans la couche à libération immédiate, tels que des diluants, des liants, des lubrifiants, des antioxydants, des colorants, des édulcorants, des aromatisants et des acidulants, des agents mouillants, des agents hydrophilisants tels que le sorbitol et les cyclodextrines, des agents osmotiques tels que le mannitol, des correcteurs de pH, des agents 15 stabilisants tels que le tréhalose et le mannitol, des adsorbants, des agents chélatants et séquestrants et des excipients de pelliculage gastrorésistants du type de l'acétylphtalate de cellulose et des polyméthacrylates.

A titre d'exemple on peut choisir l'un quelconque des diluants suivants ou bien une combinaison d'entre eux : le carbonate de calcium, le 20 sulfate de calcium, le saccharose, les dextrates, la dextrine, le dextrose, le phosphate dicalcique dihydraté, le kaolin, le carbonate de magnésium, l'oxyde de magnésium, la maltodextrine, la cellulose, la cellulose microcristalline, le sorbitol, les amidons, l'amidon pré-gélatinisé, le talc, le phosphate tricalcique et le lactose.

Parmi les liants on peut citer : la gomme arabique, la gomme 25 adragante, la gomme guar, l'acide alginique, l'alginate de sodium, la carboxyméthylcellulose sodique, la dextrine, la gélatine, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, le glucose liquide, le silicate de magnésium et d'aluminium, la maltodextrine, la povidone, l'amidon pré-gélatinisé, l'amidon et la zéïne.

30 Les lubrifiants sont des glidants (tels que la silice colloïdale anhydre, le trisilicate de magnésium, le silicate de magnésium, la cellulose,

l'amidon, le talc ou le phosphate tricalcique) ou bien des adhérents antifriction (tels que le stéarate de calcium, le monostéarate de glycéryle, le palmitostéarate de glycéryle, les huiles végétales hydrogénées, la paraffine, le stéarate de magnésium, le polyéthylèneglycol, le benzoate de sodium, le laurylsulfate de sodium, l'acide fumrique, l'acide stéarique ou le stéarate de zinc et le talc).

5 Comme exemples d'antioxydants, l'homme du métier peut sélectionner l'un quelconque des composés suivants : l'acide ascorbique, le palmitate d'ascorbyle, l'acide fumrique, le gallate de propyle, l'ascorbate sodique et le métabisulfite sodique, l'alphatocophérol, l'acide malique, BHA et

10 BTH.

Des agents mouillants préférés sont :

- le docusate de sodium, et le laurylsulfate de sodium, qui sont des tensioactifs anioniques;

- le chlorure de benzalkonium, le chlorure de benzéthonium, et le

15 cétrimide, qui sont des agents tensioactifs cationiques;

- le monooléate de glycéryle, les esters d'acides gras du polyoxyéthylène sorbitane, le poly(alcool vinylique) et les sorbitanes, qui sont des agents tensioactifs non-ioniques.

Parmi les correcteurs de pH, on compte les acidifiants du type de

20 l'acide citrique, de l'acide chlorhydrique, de l'acide lactique, et de l'acide tartrique, ainsi que les alcalinisants du type de la monoéthanolamine, de la diéthanolamine et de la triéthanolamine, du citrate de potassium, du bicarbonate de sodium, du citrate de sodium dihydraté.

Des exemples d'adsorbants sont la bentonite, la silice colloïdale

25 anhydre, le kaolin, le silicate de magnésium et d'aluminium, la cellulose microcristalline, et la cellulose.

A titre d'agents chélatants et séquestrants, on peut utiliser l'acide citrique monohydraté, l'acide édétique, le phosphate disodique, le phosphate monosodique, le citrate de potassium, l'acide tartrique, et le citrate de sodium

30 dihydraté.

Les quantités de ces additifs sont celles habituellement mises en

œuvre dans la technique. De façon générale, le liant peut représenter de 0,5 à 25 % en poids, mieux encore, de 2 à 5 % en poids de ladite première couche.

Les lubrifiants sont de préférence incorporés à cette première couche à raison de 0,01 à 10 % en poids.

5 A titre indicatif, la quantité d'excipients de pelliculage gastrorésistant varie entre 0,5 et 9 % en poids.

On notera que tous les additifs mentionnés ci-dessus, à l'exclusion des agents de délitement (ou agents désintégrants) peuvent également être ajoutés à la couche à libération prolongée, et ceci dans des proportions 10 analogues. La couche à libération prolongée peut en outre contenir des diluants choisis parmi le palmitostéarate de glycéryle, les huiles végétales hydrogénées, les polyméthacrylates, le chlorure de potassium, et le chlorure de sodium.

Par ailleurs, des liants tels que le carbomer, l'éthylcellulose, les huiles végétales hydrogénées, l'hydroxypropylméthylcellulose, la méthylcellulose 15 et les polyméthacrylates, peuvent être incorporés dans la couche à libération prolongée.

20 Néanmoins, les constituants essentiels de la seconde couche à libération prolongée sont les matériaux polymériques qui lui confèrent son caractère inerte et non biodégradable. Selon l'invention, les matériaux polymériques en question sont des polymères ou copolymères insolubles dans l'eau (mais ne formant pas non plus un gel par immersion dans un milieu aqueux) qui sont rejetés, intacts, par l'organisme.

Ces polymères peuvent jouer le rôle de liant dans la composition de la seconde couche.

25 De tels matériaux sont notamment les polychlorures de vinyle, les copolymères acétate de vinyle/chlorure de vinyle, les copolymères acrylonitrile/chlorure de vinylidène, les polydiméthylsiloxanes et les copolymères dérivés des acides (méth)acryliques.

30  Les copolymères dérivés des acides (méth)acryliques englobent les copolymères de dérivés de l'acide méthacrylique et les copolymères de dérivés de l'acide acrylique et de dérivés de l'acide méthacrylique. Comme dérivés des

acides (méth)acryliques, les esters sont préférés.

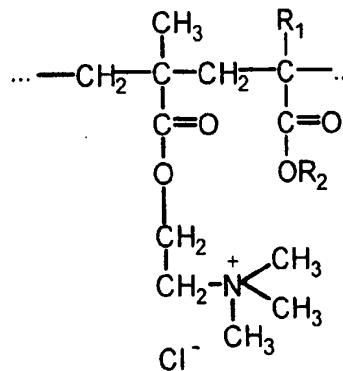
Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le matériau polymérique inerte non-biodégradable est choisi dans les groupes constitués de copolymères d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle, de copolymères 5 de méthacrylate d'éthylammonium et d'acrylate de méthyle, de copolymères de méthacrylate d'éthylammonium et d'acrylate d'éthyle, de copolymères de méthacrylate d'éthylammonium et de méthacrylate de méthyle, de copolymères de méthacrylate d'éthylammonium et de méthacrylate d'éthyle, de copolymères d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, de copolymères d'acide 10 méthacrylique et de méthacrylate de méthyle.

Selon l'invention, on entend par "éthylammonium" un radical choisi parmi les groupes ammonioéthyle, $(C_1-C_4)alkylammonioéthyle$, $di(C_1-C_4)alkylammonioéthyle$ et $tri(C_1-C_4)alkylammonioéthyle$. De préférence, éthylammonium désigne le radical triméthylammonioéthyle.

15 De tels matériaux sont disponibles dans le commerce, par exemple auprès de la société Röhm.

On citera notamment, à titre purement indicatif :

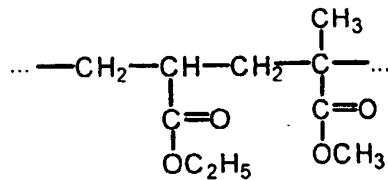
- les copolymères Eudragit RL 30 D[®], Eudragit RS 30 D[®], Eudragit RL PO[®] et Eudragit RS PO[®], Eudragit RL 12,5[®], Eudragit RS 12,5[®], Eudragit RL 100[®], et 20 Eudragit RS 100[®], qui sont des copolymères d'esters de l'acide acrylique et d'esters de l'acide méthacrylique, à faible teneur en groupes ammonium. Ces polymères ont pour motif récurrent :



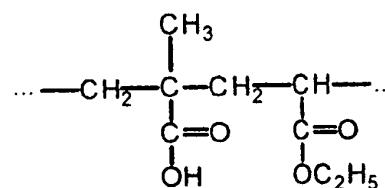
25 dans lequel R_1 représente un atome d'hydrogène ou le groupe méthyle et R_2

représente le groupe méthyle ou éthyle;

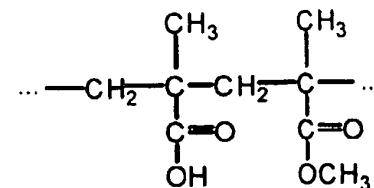
- le copolymère Eudragit NE 30 D[®] qui est un copolymère neutre d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle, dont le motif récurrent a pour formule:



5 - les copolymères Eudragit L 30 D-55[®] et Eudragit L100-55[®] qui sont des copolymères de l'acide méthacrylique et de l'acrylate d'éthyle, dont le motif récurrent a pour formule :



10 - les copolymères Eudragit L 100[®], Eudragit L 12,5[®], Eudragit S 100[®] et Eudragit S 12,5[®] qui sont des copolymères de l'acide méthacrylique et du méthacrylate de méthyle, dont le motif récurrent répond à la formule :



15 Parmi ces polymères, le copolymère NE 30 D[®] s'est révélé particulièrement avantageux. De façon générale, les copolymères d'esters de l'acide méthacrylique et d'esters de l'acide acrylique sont utilisés de préférence à tout autre type de matrice inerte.

20 La masse moléculaire du matériau polymérique utilisé peut varier dans une large mesure suivant la nature des monomères constituant le matériau.

Dans le cas des copolymères dérivés des acides acrylique et/ou

méthacrylique mentionnés ci-dessus, la masse moléculaire moyenne est située entre 100.000 et 1.000.000, de préférence entre 130.000 et 800.000.

Il est souhaitable que la quantité de matériaux polymériques inertes ne dépasse pas les 25 % du poids total de la seconde couche, et ne soit pas inférieure à 1 % du poids total de cette couche. De préférence, la quantité de matériaux polymériques varie entre 2,5 % et 12 % du poids total de la seconde couche.

L'ensemble du comprimé peut être enrobé d'un film polymérique gastrorésistant ou entérosoluble, de telle sorte que le principe actif n'est libéré qu'au niveau du tractus duodénal.

Les substances polymères généralement utilisées pour la réalisation des systèmes gastrorésistants sont l'acétophtalate de cellulose, l'acétopropionate de cellulose, le trimellitate de cellulose ou des polymères et copolymères des acides (meth)acryliques.

Les comprimés de l'invention sont préparés de façon conventionnelle par un procédé incluant des étapes de granulation puis de compression.

Plus précisément, le procédé de préparation, objet de l'invention, comprend les étapes consistant à :

- 20 a) préparer un granulé d'une première substance active à partir d'un mélange pulvérulent de ladite première substance active, d'un agent de délitement et d'un ou plusieurs additifs convenant à la préparation d'une couche pour une libération immédiate de ladite substance active;
- 25 b) préparer un granulé d'une seconde substance active à partir d'un mélange pulvérulent de ladite seconde substance active, d'un ou plusieurs matériaux polymériques inertes, non biodégradables et d'un ou plusieurs additifs convenant à la préparation d'une couche pour une libération prolongée de ladite substance active;
- 30 c) associer par compression, de façon connue en soi, les deux types de granulés obtenus aux étapes a) et b), ci-dessus de façon à obtenir des comprimés dont la première couche, à libération immédiate, résulte de la

compression du granulé obtenu à l'étape a), et, présentant une seconde couche disposée au contact de ladite première couche, ladite seconde couche résultant de la compression du granulé à libération prolongée obtenu à l'étape b).

La première étape (étape a)) vise à fournir un granulé à base de la première substance active, qui conduira, par compression, à la première couche, dite couche à libération immédiate.

La seconde étape (étape b)) vise à fournir un granulé à base de la même substance active ou d'une substance active différente, qui conduira, par compression à la seconde couche, dite couche à libération prolongée. Les 10 constituants de cette couche sont ceux de la matrice polymérique inerte, non biodégradable définie ci-dessus.

L'étape c) aboutit à la formation du comprimé par compression successive des granulés obtenus aux étapes a) et b) précédentes.

Les étapes a) et b) impliquent la granulation de poudres de 15 particules amorphes ou cristallisées. Cette granulation est mise en oeuvre de façon connue en soi et, par exemple, par un procédé par voie humide.

Le procédé de granulation comprend cinq étapes essentielles: (i) le mélange à sec des différents constituants, (ii) le mouillage, (iii) la granulation proprement dite, (iv) le séchage, puis (v) le calibrage.

20 Le mélange à sec consiste à mélanger les excipients pulvérulents entrant dans la composition du granulé.

Le mouillage consiste à additionner au mélange pulvérulent des différents constituants, un liquide de mouillage qui peut être de l'eau, un (C₁-C₄)alcanol, une solution aqueuse de liant ou une solution alcoolique de liant. 25 Selon l'invention, l'expression "solution alcoolique de liant" englobe à la fois les solutions alcooliques et hydroalcooliques dans lesquelles le solvant est un mélange d'un ou plusieurs (C₁-C₄)alcanols ou un mélange d'eau et d'un ou plusieurs (C₁-C₄)alcanols. Un (C₁-C₄)alcanol préféré est l'isopropanol. Ceci est réalisé dans un mélangeur-malaxeur de type pétrin, planétaire, à meules, à 30 projection ou à tourbillonnement ou un mélangeur granulateur de type rapide.

A l'étape a), le liquide de mouillage approprié est l'eau, un (C₁-

C_4)alcanol, une solution aqueuse de liant ou une solution alcoolique de liant telle que définie ci-dessus, ainsi que préconisé de façon générale dans la technique.

A l'étape b), il est possible d'utiliser une dispersion aqueuse ou une solution organique du ou des matériau(x) polymérique(s) non biodégradable(s) 5 en tant que liquide de mouillage. On obtient ainsi une meilleure homogénéité de répartition de la matrice. Par "solution organique", on entend selon l'invention, une solution du ou des matériau(x) polymérique(s) non biodégradable(s) dans un solvant organique qui est soit un mélange d'un ou plusieurs (C_1-C_4) alcanols, soit un mélange d'une ou plusieurs $((C_1-C_4)\text{alkyl})((C_1-C_4)\text{alkyl})\text{cétone}$ s et d'un ou 10 plusieurs (C_1-C_4) alcanols. Selon l'invention, l'isopropanol est le (C_1-C_4) alcool préféré. De même, lorsqu'un mélange de cétone(s) et d'alcool(s) est utilisé, on préfère le mélange d'isopropanol et d'acétone.

Lorsque le matériau polymérique est un copolymère dérivé des 15 acides acrylique et/ou méthacrylique, la dispersion ou la solution aura préféablement une viscosité comprise entre 10 et 300 mPa.s, mieux encore, entre 15 et 200 mPa.s.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le calibrage est effectué par passage sur une grille d'ouverture de maille comprise entre 0,5 et 1,5 mm, de préférence entre 0,8 et 1,5 mm.

20 Une valeur préférée de l'ouverture de maille est de 1,25 mm à chacune des étapes a) et b).

Néanmoins, l'invention n'entend pas se limiter à la mise en oeuvre d'un procédé de granulation par voie humide. Ainsi, l'homme du métier pourra également utiliser les autres procédés de granulation existants, tels que le 25 procédé de granulation par voie sèche.

La dernière étape (étape c) conduit à la formation du comprimé. L'association des granulés est réalisée de façon classique à partir des granulés obtenus aux étapes a) et b).

Dans le cas de comprimés bicouches, à couches concentriques, 30 cette étape passe par (i) la compression dans une première chambre de compression, de la totalité du granulé à libération prolongée obtenu à l'étape b)

pour l'obtention d'un comprimé-noyau; (ii) la compression dans une seconde chambre de compression d'une partie, de préférence 50% en poids, du granulé à libération immédiate obtenu à l'étape a) ci-dessus; (iii) l'introduction et le positionnement du comprimé-noyau résultant de l'étape (i) ci-dessus dans ladite 5 seconde chambre de compression ; (iv) l'application d'une légère compression avec centrage du noyau dans ladite seconde chambre de compression; (v) l'addition du restant du granulé à libération immédiate dans ladite seconde chambre de granulation; et (vi) la compression conjointe du granulé à libération immédiate sur le comprimé formé à l'étape iv) ci-dessus.

10 Dans le cas de comprimés bicouches, à couches parallèles, l'étape c) comprend : (i) une légère compression de la totalité du granulé à libération prolongée dans une chambre de compression; puis (ii) l'addition de la totalité du granulé à libération immédiate dans ladite chambre de compression et son positionnement sur le comprimé résultant de l'étape i) ci-dessus; et (iii) la 15 compression finale du comprimé.

Les proportions respectives des granulés à libération immédiate et à libération prolongée ne sont pas primordiales selon l'invention.

Les comprimés de l'invention peuvent être administrés par voie orale ou vaginale. Ils permettent la libération immédiate d'une première 20 substance active, puis la libération d'une seconde substance active, éventuellement identique à la première, sur une période de 2 à 12 h.

Les comprimés multicouches de l'invention sont particulièrement avantageux dans la mesure où leur procédé de préparation est simple, les excipients les constituant étant usuels. De plus, il est possible, en sélectionnant 25 de façon appropriée les matériaux polymériques inertes, non biodégradables, de varier les profils de dissolution dans une très large mesure et avec précision, suivant les besoins.

Selon le mode de réalisation préféré de l'invention, les matériaux polymériques appartiennent à la série des Eudragit commercialisés par la 30 Société Röhm, qui sont des copolymères dérivés des acides méthacryliques et/ou acrylique. En raison de la diversité des propriétés de ces copolymères, une

modulation du profil de libération des principes actifs peut être obtenue.

En outre, ces copolymères confèrent aux comprimés résultants une excellente aptitude à la formulation (possibilité d'incorporer de forts taux de principes actifs) et à la compression.

5 Le choix de tels copolymères offre en outre la possibilité de pelliculer les comprimés avec des excipients de type Eudragit en vue d'obtenir un enrobage gastrorésistant.

D'autre part, ces copolymères sont absolument inertes vis-à-vis de l'organisme, ce qui assure une libération du principe actif indépendante de 10 l'influence de l'organisme (et notamment des variations de pH) et donc fiabilité, sécurité, qualité, reproductibilité et une meilleure tolérance des effets liés à l'administration des comprimés de l'invention.

Les exemples proposés dans la suite illustrent plus avant l'invention. Il y sera fait référence aux figures 1 à 2 annexées.

15

EXEMPLE 1

a) Préparation et formulation du granulé à libération immédiate

Le principe actif est la 2-éthoxyméthyl-4(3H)-ptéridinone, désigné

20 EMP dans la suite.

Les constituants pour la préparation du granulé à libération immédiate, désignés GLI-1 dans la suite, ont été utilisés dans les proportions pondérales suivantes :

	EMP	94,12 %
25	Polyvinylpyrrolidone 30	2,94 %
	Carboxyméthylcellulose réticulée	2,94 %
	Total	100,00 %

Le principe actif, la polyvinylpyrrolidone 30, et la 30 carboxyméthylcellulose, sont introduits dans un mélangeur-granulateur pour un mélange de 3 minutes.

Le liquide de mouillage, de l'eau osmosée, est ensuite introduit dans le mélangeur-granulateur jusqu'à obtention de grains bien formés et d'agglomérats. Puis, l'ensemble est séché (étuve ou lit d'air fluidisé) et calibré sur une grille d'ouverture de maille de 1,25 mm.

5

b) Préparation et formulation du granulé à libération prolongée

Le principe actif est celui utilisé à l'exemple 1.

Le matériau polymérique non biodégradable utilisé est l'Eudragit NE 30 D[®] commercialisé par la Société Röhm.

10 Les constituants pour la préparation du granulé à libération prolongée, désignés GLP-1 dans la suite, ont été utilisés dans les proportions pondérales suivantes :

15	EMP	71,70 %
	Lactose poudre fine	17,20 %
	Eudragit NE 30 D [®]	8,80 %
	Talc	1,10 %
	Stéarate de magnésium	1,20 %
20	Total	100,00 %

Le principe actif et le lactose sont introduits dans un mélangeur-granulateur pour un mélange de 3 minutes.

25 L'Eudragit NE 30 D[®] qui est une dispersion aqueuse d'un copolymère neutre d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle est ensuite introduit progressivement dans le mélange, en tant que liquide de mouillage. De l'eau purifiée est ajoutée si nécessaire pour obtenir des granulés bien formés comportant des agglomérats. Puis le granulé est séché en lit d'air fluidisé et 30 calibré sur grille d'ouverture de maille de 1,25 mm. Les lubrifiants (talc et st' arate de magnésium) sont alors mélangés au granulé précédemment obtenu pendant

40 secondes.

c) Préparation de comprimés à couches concentriques et de comprimés, dits à couches parallèles

5 Les comprimés à couches parallèles A à D suivants sont obtenus par mise en oeuvre des étapes suivantes au moyen d'une machine à comprimer munie de poinçons ovoïdes :

(i) par légère compression, dans une chambre de compression, de la totalité du granulé à libération prolongée de l'exemple 1b); et

10 (ii) par addition, dans la même chambre de compression, de la totalité du granulé à libération immédiate de l'exemple 1a) sur le comprimé obtenu à l'étape (i); et

(iii) par compression ultérieure de l'ensemble constitué du granulé à libération immédiate de l'exemple 1a) et du comprimé obtenu à l'étape (i) ci-

15 dessus.

Le comprimé à couches concentriques E suivant a été obtenu par mise en oeuvre des étapes suivantes :

(a) la compression dans une première chambre de compression, de la totalité du granulé à libération prolongée de l'exemple 1b) pour l'obtention d'un

20 comprimé-noyau;

(b) la compression d'une fraction du granulé à libération immédiate de l'exemple 1a) dans une seconde chambre de compression (environ la moitié);

(c) le transfert du comprimé résultant de l'étape (a) dans la seconde chambre de compression;

25 (d) l'application d'une légère compression avec centrage du comprimé de l'étape (a) dans ladite seconde chambre de compression;

(e) l'addition du restant du granulé à libération immédiate de l'exemple 1a) dans la seconde chambre de compression, et

(f) la compression conjointe du granulé à libération immédiate de

30 l'exemple 1a) et du comprimé résultant de l'étape (d) ci-dessus.

Le tableau 1 suivant indique pour chaque comprimé les quantités

respectives de granulés utilisées.

TABLEAU 1

Comprimé (référence)	Quantité de granulés GLI (mg)	Quantité de granulés GLP (mg)	Poids unitaire du comprimé (mg)
A	425,0	558,0	983,0
B	531,2	697,5	1228,7
C	318,7	976,3	1295,0
D	318,7	697,5	1016,2
E	531,2	558,0	1089,2

EXEMPLE 2**Profils de dissolution des comprimés fabriqués selon le mode
5 opératoire de l'exemple 1**

Les profils de dissolution des comprimés fabriqués à l'exemple précédent ont été déterminés par spectrométrie UV.

Le comprimé à tester est introduit dans un réacteur préalablement chargé d'un litre d'eau osmosée, à 37° C, et muni d'un système de régulation de 10 la température et d'un système d'agitation efficace.

Pendant toute l'expérience, le réacteur est maintenu sous agitation à 37° C.

A des intervalles de temps réguliers t , des échantillons du milieu contenu dans le réacteur sont prélevés, filtrés sur un filtre de porosité 0,45 μm , et 15 analysés par spectrométrie UV.

Conditions d'analyse par spectrométrie UV :

La densité optique des échantillons prélevés dilués dans un volume connu d'eau osmosée est mesurée à 313 nm.

20 La quantité de principe actif q présente dans l'échantillon est déterminée par comparaison avec la densité optique d'une solution étalon du principe actif, EMP, de concentration connue. Un calcul simple permet de remonter à la quantité totale de principe actif libéré dans le réacteur à l'instant t .

Le profil de dissolution d'un comprimé testé est obtenu en portant, sur une courbe, les quantités calculées de principe actif en fonction du temps de prélèvement.

Les figures 1 et 2 annexées montrent les profils de dissolution tracés dans les cas des comprimés A à E ci-dessus.

EXEMPLE 3

En suivant le protocole opératoire décrit à l'exemple 1, on prépare les comprimés à couches parallèles F à I du tableau 2 suivant :

10

TABLEAU 2

Comprimé	Type de granulés à libération immédiate	Quantité de granulés à libération immédiate (mg)	Type de granulés à libération prolongée	Quantité de granulés à libération prolongée (mg)
F	GLI-2	327,9	GLP-2	836,8
G	GLI-2	546,4	GLP-3	697,35
H	GLI-2	327,9	GLP-4	697,35
I	GLI-2	437,15	GLP-4	557,9

La formulation des granulés à libération immédiate, GLI-2, est donnée ci-dessous :

EMP	91,5 %
polyvinylpyrrolidone 30	4,0 %
carboxyméthylcellulose réticulée	4,0 %
stéarate de magnésium	0,5 %

20

TOTAL	100 %
-------	-------

Ces granulés sont préparés en utilisant le protocole opératoire de l'exemple 1-a).

Les formulations des granulés à libération prolongée sont données

ci-dessous :

GLP-2

5	EMP	71,7 %
	Lactose poudre fine	16 %
	Eudragit RSPO	10 %
	Talc	1,1 %
	Stéarate de magnésium	1,2 %
	<hr/>	
	TOTAL	100 %

GLP-3

10	EMP	71,7 %
	Lactose poudre fine	17,2 %
	Eudragit RS30D	8,8 %
	Talc	1,1 %
15	Stéarate de magnésium	1,2 %
	<hr/>	
	TOTAL	100 %

GLP-4

20	EMP	71,7 %
	Lactose poudre fine	17,2 %
	Eudragit RSPO	8,8 %
	Talc	1,1 %
	Stéarate de magnésium	1,2 %
	<hr/>	
25	TOTAL	100 %.

Ces granulés sont préparés en utilisant le protocole opératoire de l'exemple 1b).

EXEMPLE 4

30 * Les courbes de dissolution des comprimés F à I ont été tracées en utilisant le protocole opératoire décrit à l'exemple 2.

Ces courbes sont rapportées aux figures 3 à 6.

REVENDICATIONS

1 - Comprimé multicouche pour la libération instantanée puis prolongée de substances actives comprenant au moins deux couches superposées, caractérisé en ce que :

5 - une première couche, externe, est composée d'un mélange d'excipients et d'une première substance active, ladite première couche permettant une libération immédiate de ladite première substance active ;

- une seconde couche, disposée au contact de ladite première couche, est constituée d'une matrice polymérique poreuse inerte, non 10 biodégradable, dans laquelle est dispersée une seconde substance active.

2 - Comprimé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la seconde substance active est identique à la première substance active.

3 - Comprimé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la matrice polymérique inerte, non 15 biodégradable, contient un ou plusieurs matériaux polymériques inertes non biodégradables choisis parmi les polychlorures de vinyle, les copolymères acétate de vinyle/chlorure de vinyle, les copolymères dérivés des acides acrylique et/ou méthacrylique, les copolymères acrylonitrile/chlorure de vinylidène et les polydiméthylsiloxanes.

20 4 - Comprimé selon la revendication 3, caractérisé en ce que les copolymères dérivés des acides méthacrylique et/ou acrylique sont choisis dans les groupes constitués de copolymères d'esters d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle, de copolymères de méthacrylate d'éthylammonium et d'acrylate de méthyle, de copolymères de méthacrylate d'éthylammonium et 25 d'acrylate d'éthyle, de copolymères de méthacrylate d'éthylammonium et de méthacrylate de méthyle, de copolymères de méthacrylate d'éthylammonium et de méthacrylate d'éthyle, de copolymères d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, de copolymères d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle.

30 5 - Comprimé selon l'une quelconque des revendications 3 et 4, caractérisé en ce que les matériaux polymériques inertes, non biodégradables,

sont présents dans ladite seconde couche à raison de 1 à 25 % en poids.

6 - Comprimé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la matrice polymérique poreuse comprend de 1 à 95 % en poids de ladite seconde substance active.

5 7 - Comprimé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que ladite première couche comprend un ou plusieurs agents de délitement choisis parmi l'acide alginique, la carboxyméthylcellulose calcique, la carboxyméthylcellulose sodique, la silice colloïdale anhydre, la croscarmellose sodique, la crospovidone, la gomme guar, 10 le silicate de magnésium et d'aluminium, la méthylcellulose, la cellulose microcristalline, le polacrilin potassium, la cellulose, l'amidon prégalatinisé, l'alginate de sodium, le glycolate sodique d'amidon, l'amidon et les mélanges effervescents connus dans la technique pour leur action désintégrante.

15 8 - Comprimé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que ladite première couche comprend de 1 à 99,0 % en poids de ladite première substance active.

17 9 - Comprimé bicouche selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que ladite seconde couche présente une face supérieure et une face inférieure, seule l'une desdites faces étant au contact de 20 ladite première couche.

18 10 - Comprimé bicouche selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que ladite première couche et ladite seconde couche sont concentriques.

25 11 - Procédé pour la préparation d'un comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, comprenant les étapes consistant à :

26 a) préparer un granulé d'une première substance active à partir d'un mélange pulvérulent de ladite première substance active, d'un agent de délitement et d'un ou plusieurs additifs convenant à la préparation d'une couche pour une libération immédiate de ladite substance active;

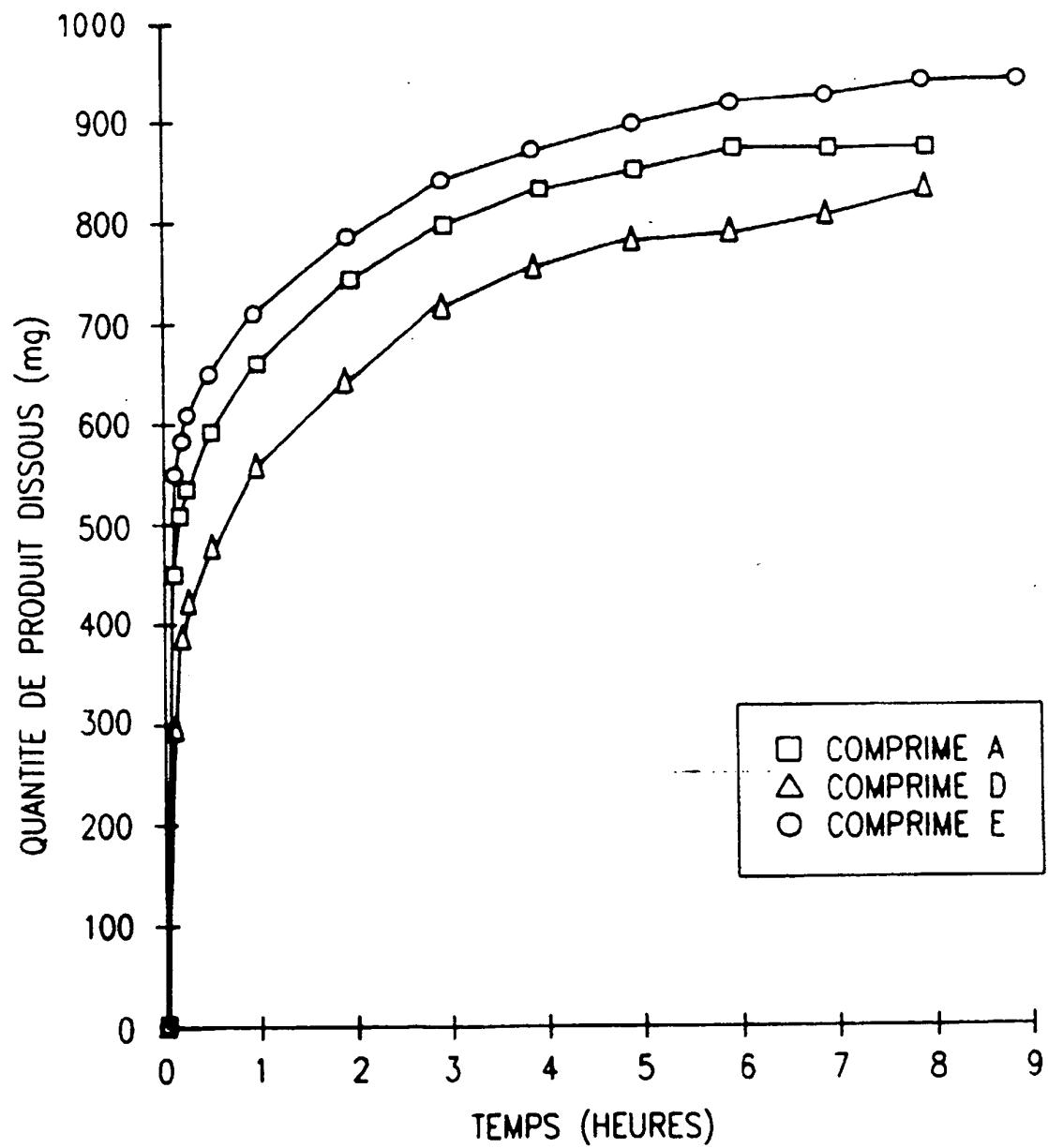
30 b) préparer un granulé d'une seconde substance active à partir d'un mélange pulvérulent de ladite seconde substance active, d'un ou plusieurs

matériaux polymériques inertes, non biodégradables, et d'un ou plusieurs additifs convenant à la préparation d'une couche pour une libération prolongée de ladite substance active ;

5 c) associer par compression, de façon connue en soi, les deux types de granulés obtenus aux étapes a) et b), ci-dessus de façon à obtenir des comprimés dont la première couche à libération immédiate, résulte de la compression du granulé obtenu à l'étape a), et, présentant une seconde couche disposée au contact de ladite première couche, ladite seconde couche résultant de la compression du granulé obtenu à l'étape b).

10 12 - Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que ladite seconde couche comprend, en tant que substance active, la 2-éthoxyméthyl-4(3H)-ptéridinone.

1/4

FIG.1

2/4

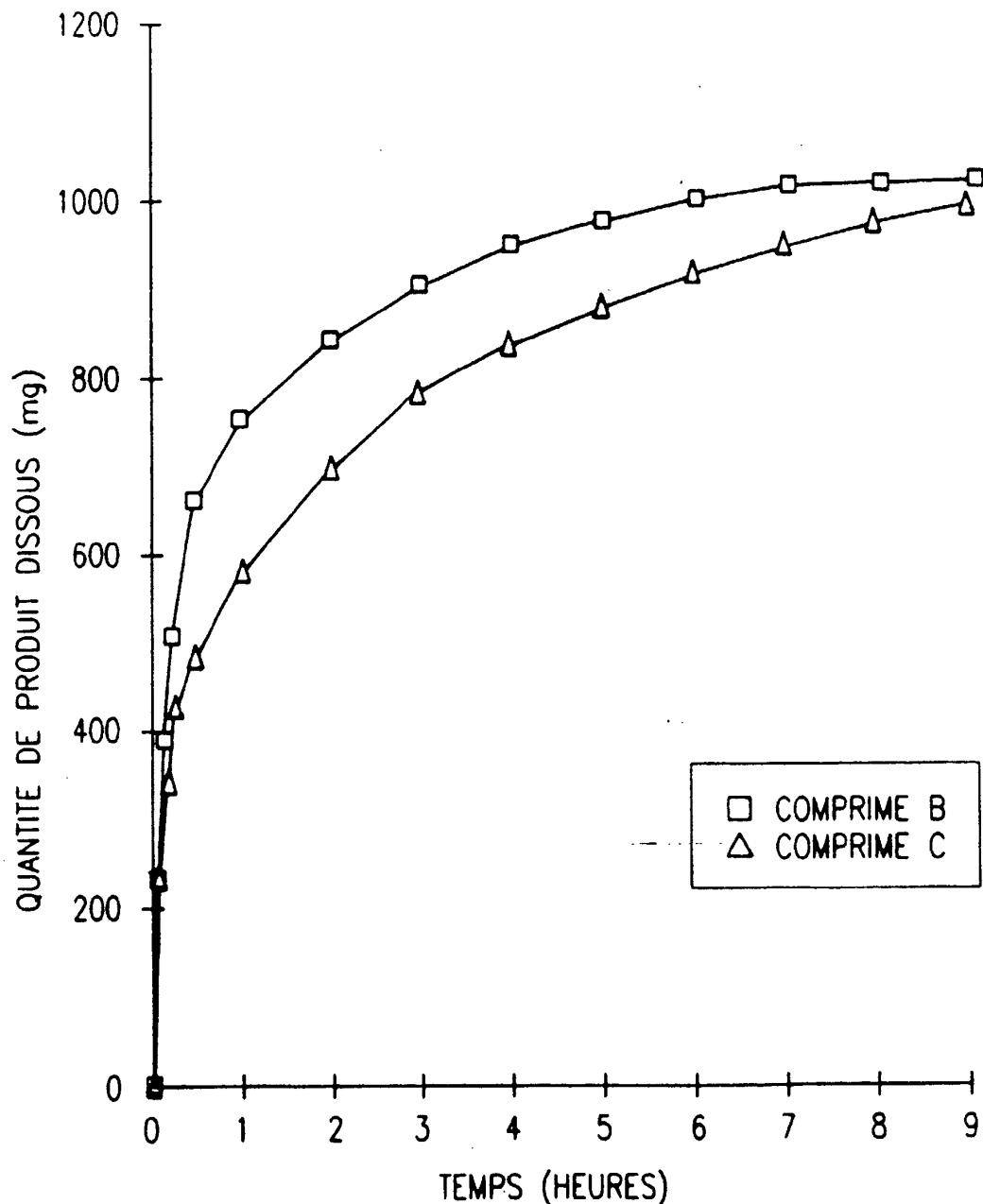


FIG. 2

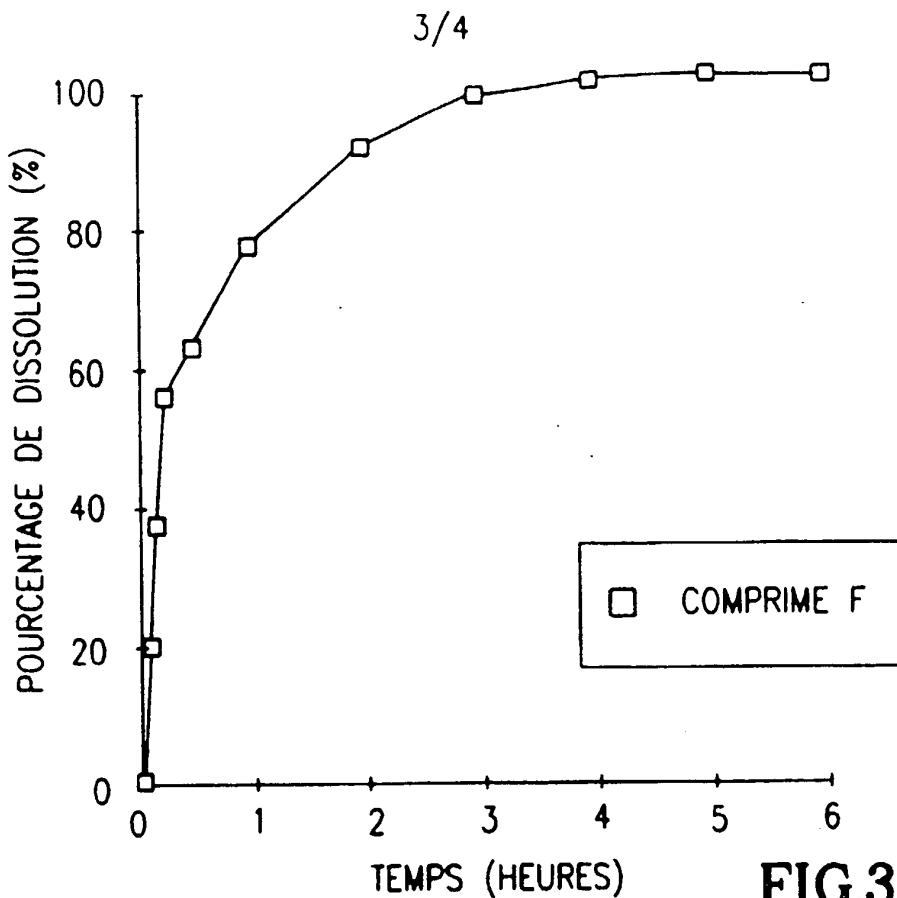


FIG.3

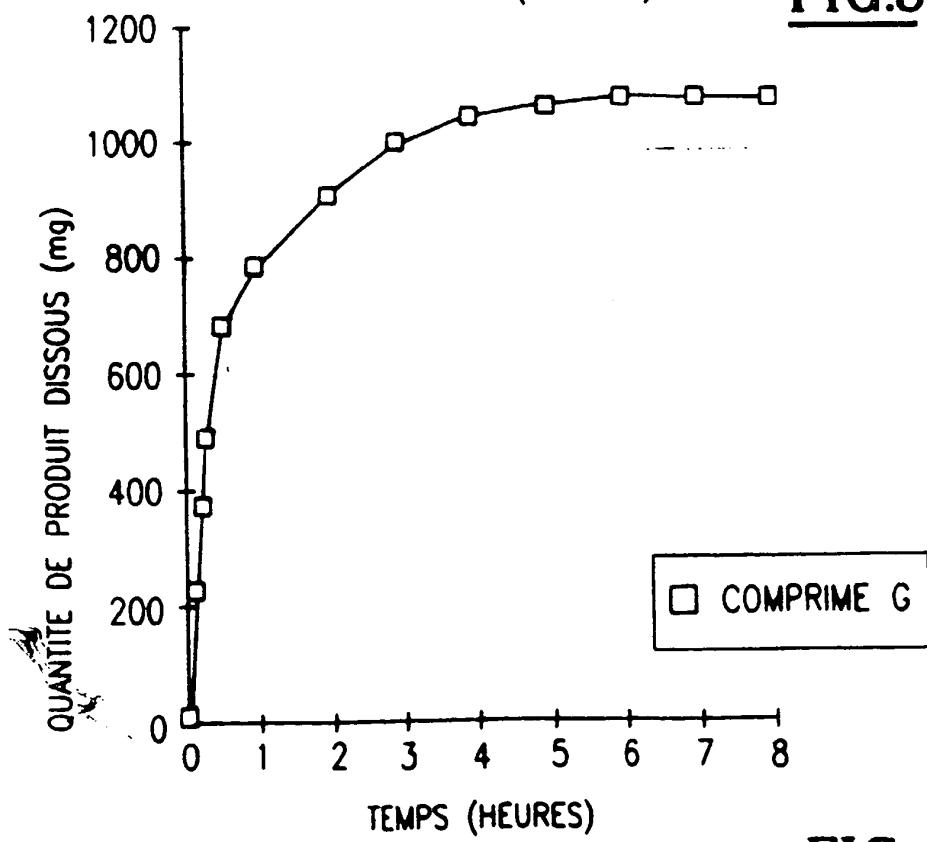
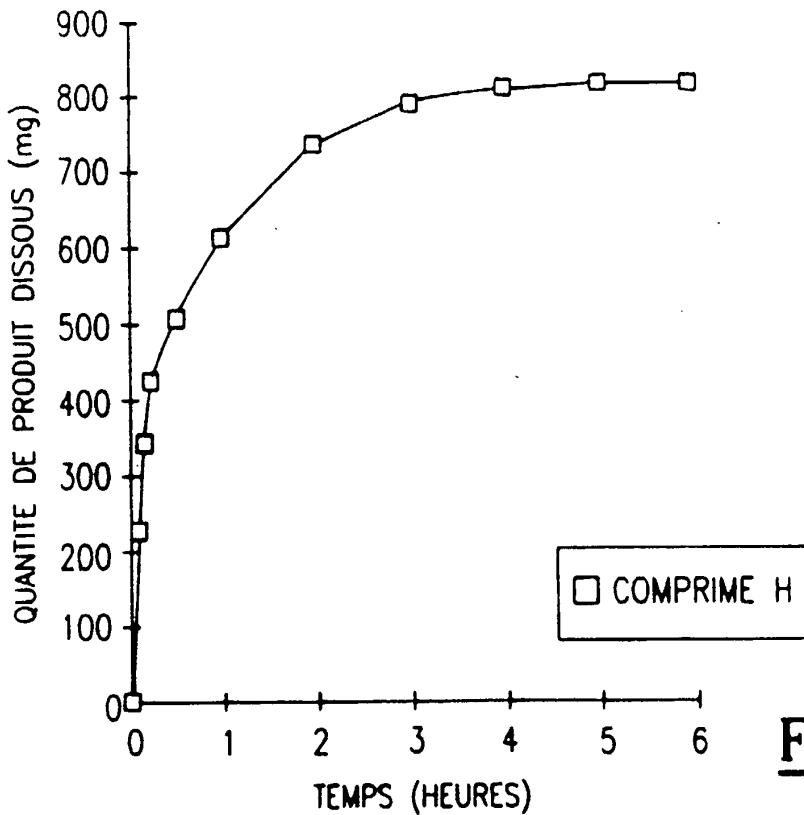
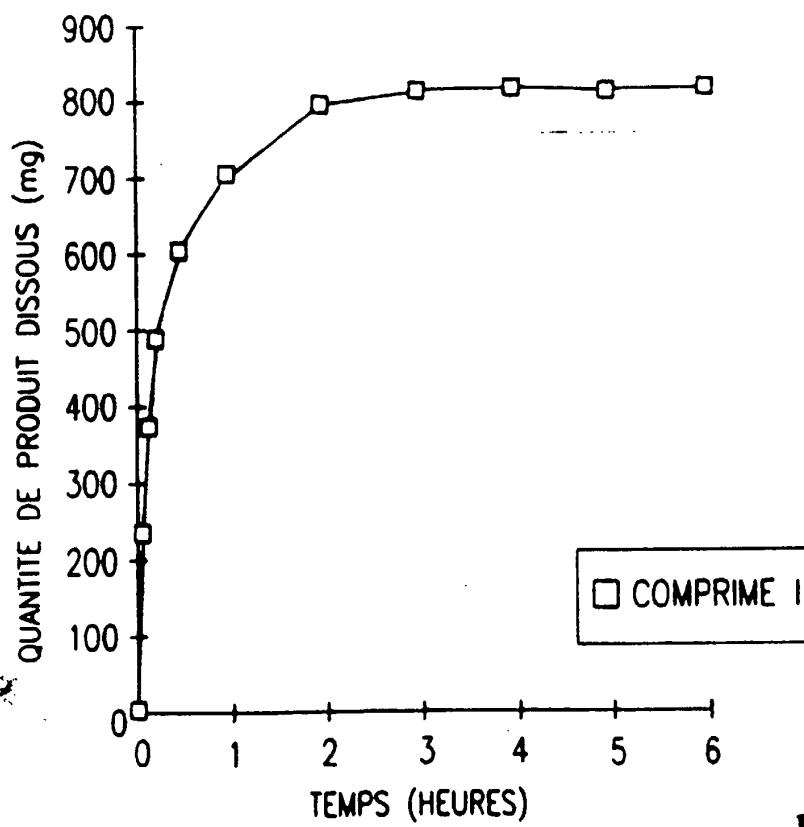


FIG.4

4/4

FIG.5FIG.6

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
nationalFA 550763
FR 9716402

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	US 4 359 483 A (ISAO KAETSU, ET AL.) 16 novembre 1982 * revendication 1 * * colonne 1, ligne 50 - colonne 2, ligne 15 * * colonne 2, ligne 38 - ligne 52 * * colonne 2, ligne 64 - colonne 3, ligne 17 * ---	1-6,8-11
X	EP 0 169 821 A (SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE) 29 janvier 1986 * revendications 1,8,9,11,12 * * page 10, ligne 1 - ligne 13 * * page 13, ligne 23 - page 14, ligne 17 * ---	1,2,6,8, 10,11
A	FR 2 645 152 A (LIPHA) 5 octobre 1990 * le document en entier * ---	12
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
1	Date d'achèvement de la recherche 27 août 1998	Examinateur Ventura Amat, A
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		